



**SPAQA Behörden Diskussionsrunde / SPAQA Regulatory Round Table
14. November 2006, Basel, CH**

Fragen & Antworten / Questions & Answers

Organisation und Personal / Organization and Personnel

Q1.1 Must the personnel conducting the following activities be members of the GLP test facility (inclusive GLP personnel documentation, GLP training courses)?

Q1.2 In which cases can these activities be covered through work-level agreements?

- a) an administration worker whose job is to copy GLP documentation (i.e. neither generates nor modifies raw data).
- b) an employee whose job is to clean cages (i.e. does not come in contact with GLP animals and is not actively involved in GLP studies)
- c) an employee who is responsible for maintenance of the physical plant (e.g. cleaning of floors, heating, ventilation etc).
- d) informatics personnel responsible for on-going maintenance of servers used to store GLP data (performance of back-up, restore)
- e) informatics personnel responsible for activities not directly involved with GLP activities (e.g. Help desk representatives)

(Jan Doran, F. Hoffmann-La Roche)

A WLA = Work level agreement

Ad a) **kopieren**: Die reine Kopierarbeit kann über eine WLA geregelt werden. Überprüfte Kopien müssen jedoch von einem Mitarbeiter der Prüfeinrichtung datiert visiert werden.

Ad b) **Reinigung von Käfigen**: Die Reinigung von Käfigen muss nach einer entsprechenden SOP durchgeführt werden. Hilfspersonal kann die Reinigung basierend auf einem WLA durchführen. Die Verantwortung für die Überprüfung der Sauberkeit muss jedoch durch einen Mitarbeiter der Prüfeinrichtung erfolgen und mit Datum/Visum dokumentiert sein.

Ad c) **Unterhalt der Anlage**:

Hilfspersonal kann die Reinigung basierend auf einem WLA gemäss einer SOP durchführen. Die Verantwortung für die Überprüfung der Sauberkeit muss jedoch durch einen Mitarbeiter der Prüfeinrichtung erfolgen und mit Datum/Visum dokumentiert sein.

Ad d) und e) **Informatik Personal**: In der Prüfeinrichtung muss ein Verantwortlicher für IT (Informationstechnologie) vom Prüfeinrichtungsleiter bezeichnet sein. Dieser muss die Verantwortung für die Koordination der IT übernehmen. Für



Organisation und Personal / Organization and Personnel

die Zusammenarbeit mit externen Mitarbeitern der IT ist ein SLA (Service Level Agreement) abzuschliessen. Darin müssen das Verfahren und die Verantwortungen festgelegt sein. Die Personaldokumente der IT-Mitarbeiter müssen archiviert sein.

Q2 The Master Schedule is a tool to estimate the workload of Study Directors/ Principal Investigators and their staff. How much is expected to be included for work that is not for GLP (e.g. R&D studies, non-scientific projects, etc.)?

(Rose Brookes, MDS)

A Definition: *Master Schedule* means a compilation of information to assist in the assessment of workload and for the tracking of studies at a test facility.

In the Newsletter 2004/1 the inspectors informed which data are expected in a master schedule. Non-GLP studies are normally filled and marked in the same list, but can be documented in a separate list.

Information concerning workload through other non-GLP activities of the SDs or PIs should be available in the test facility in an adequate form (i.e. job description) but is not obligatory part of the master schedule.

Validierung / Validation

Q1 Even if it is not explicit in the Regulations, do the instruments used for GLP activities like the animal room's HVAC (Humidity Ventilation Air Control) system have to be validated? *(Enrico Invernizzi & Alessandra Grande, Serono)*

A Die GLP-Grundsätze besagen (Kap. 4, Abs. 2): Die bei einer Prüfung verwendeten Geräte sind in regelmässigen Zeitabständen gemäss den Standardarbeitsanweisungen zu überprüfen, zu reinigen, zu warten und zu kalibrieren. Aufzeichnungen darüber sind aufzubewahren. Kalibrierungen müssen, wo notwendig, auf nationale oder internationale Messstandards zurückgeführt werden können.

D.h. Geräte müssen regelmässig kalibriert, falls computer-gesteuert, vorgängig auch validiert werden.

Q2 Is the validation of CD-writers required if CDs are used:

- a) for primary (raw) data?
- b) as secondary data (paper print out is the raw data but CD prepared for convenient retrieval)?

(Rose Brookes, MDS)



Validierung / Validation

A Für die Speicherung von primären Rohdaten auf CD/DVDs muss ein validiertes Brenn-Gerät verwendet werden. Falls Papierausdrucke von elektronisch gespeicherten Daten als Rohdaten bezeichnet und archiviert werden, kann ein nicht-validierter Brenner verwendet werden, es sei denn, diese Daten werden zur Weiterverarbeitung verwendet.

Q3 Die Qualifizierung (IQ, OQ, teilweise PQ) von Geräten (insbesondere modularer Systeme mit Computeransteuerung) wird vom Hersteller durchgeführt. Eine Design Qualifizierung wird von uns vorab angefertigt.

Wieviel Qualifizierungsarbeit muss ausserdem von uns durchgeführt werden?

Müssen Labor-eigene (zusätzlich zum Hersteller) Protokolle und Reporte für die IQ/OQ/PQ erstellt werden oder können die Protokolle des Herstellers für Dokumentation der Qualifizierung und der anschliessenden Freigabe des Systems verwendet werden?

Sollten Labor-eigene IQ/ OQ/PQ Protokolle erstellt werden, wie ausführlich müssen diese dann sein?

(Susanne Globig, Actelion)

A IQ und OQ kann vom Hersteller vor Ort durchgeführt werden, muss jedoch mit einem Bericht bestätigt sein. PQ muss vom Benutzer ggf. unter Mitwirkung des Lieferanten mit dem Gerät vor Ort durchgeführt werden. Dabei sind die Akzeptanzkriterien so zu wählen, dass die kritischen Randbedingungen der in der Prüfeinrichtung durchzuführenden Prüfungen getestet werden. Formulare des Herstellers können verwendet werden, sofern sie die Bedürfnisse der Prüfeinrichtung entsprechen. Die Durchführung kann durch den Hersteller oder/ und Mitarbeiter der Prüfeinrichtung erfolgen. Die Verantwortung für den Validierungsplan, die Durchführung und den Validierungsbericht ist jedoch durch einen Validierungsleiter der Prüfeinrichtung zu übernehmen. Der Prüfeinrichtungsleiter ist für die Validierung der Geräte bzw. des computerisierten Systems verantwortlich.

Die AGIT revidiert zur Zeit das Validierungsdokument.

Prüfungsablauf / Study Conduct

Q1 When a chemical carrier (excipient) is added to a formulation because (for example) the method of drug application is to change (from liquid to tablet), should the method be revalidated to check for interactions with reagents used in the study (e.g. for an ELISA technique)?

(Rose Brookes, MDS)



Prüfungsablauf / Study Conduct

A Bei Änderung der Zusammensetzung einer Test-Formulierung, welche in analytischen Messmethoden (z.B. ELISA Assays) verwendet werden, sollten diese in jedem Falle revalidiert werden. In den GLP-Grundsätzen oder den OECD-Kon-sensdokumenten ist dies nicht explizit vorgeschrieben. Trotzdem wird eine solche Revalidierung, welche schon nur aufgrund wissenschaftlicher Aspekte absolut notwendig erscheint, als GLP-relevant betrachtet.

Q2 Stock solutions of a Test or a Reference Item have been prepared (by mistake) before finalisation of the study plan. What is the best way to proceed if:

- There is not enough of the substance available to prepare a new stock solution and
- The sponsor does not want to exclude the preparation of the stock solution from the study director's GLP compliance statement?

(Rose Brookes, MDS)

A First of all, it should be clear that the Study Director is responsible for the GLP compliance of the study and not the sponsor! If a phase of the study was not conducted under GLP the Study Director has to mention it in his statement also if the sponsor does not want.

GLP principle (1.2 let.h): *the study director should: sign and date the final report ... to indicate the extend to which the study complies with these principles of GLP.*

A GLP study starts with the signature of the study plan by the Study Director. Activities described in the study plan and conducted before the signature of the study plan are not part of the study (i.e. such activities can not be inspected by QAU). These activities have to be excluded from the director's GLP compliance statement. An adequate sentence should clearly indicate what happened.

Q3 Method analysis validation requires, amongst other analyses, the determination of stabilities (bench-top; long-term). Sometimes the sponsor informs us that these data have already been determined at the sponsor site and therefore stability testing is not included in the CRO validation study. However, despite frequent requests, the CRO is often not provided with the stability data or any documented proof of these stability tests. The most we may receive is an email with stability data quoted.

- What assessment should the CRO make regarding the method validation status in the final report?
- How should the CRO proceed when testing study samples and there is no stability data available?

(Rose Brookes, MDS)



Prüfungsablauf / Study Conduct

A The GLP principles (6.2 al.4) indicate that the stability of the test item under storage and test condition should be known for all studies.

The consensus document no. 11 on role and responsibility of sponsor gives some information in case of characterisation of the test item by the sponsor: "if the characterisation is indeed conducted by the sponsor, this fact should be explicitly mentioned in the final report" and also "if characterisation data are not disclosed by the sponsor to the test facility, this fact should be explicitly mentioned in the final report"

SOPs

Q1 Do Test Facility's SOPs have to implement National and International Regulations regarding to Animal Welfare requirements or these last ones have to be documented in an own separated programme?

(Enrico Invernizzi & Alessandra Grande, Serono)

A Die Erstellung einer SOP über die nationalen und internationalen Vorschriften zum "Animal Welfare" ist in den GLP-Grundsätzen nicht verlangt. Im GLP Grundsatz 5.2 Absatz 1 wird jedoch verlangt, dass "für die Aufbewahrung, Unterbringung, Handhabung und Pflege von biologischen Prüfsystemen geeignete Bedingungen zu schaffen sind, um die Qualität der Daten zu gewährleisten." Im Absatz 2 wird verlangt, dass der Gesundheitszustand der biologischen Prüfsysteme sichergestellt wird. In Absatz 6 wird gefordert, dass der "Einstreu der Tiere so oft gewechselt wird, wie es die gute Tierpflegepraxis erfordert."

GLP Guidelines

Q1 Der Sponsor möchte, dass im Prüfplan nicht nur die CH-GLP und OECD, sondern auch andere GLP-Richtlinien (JMAFF, EU, FIFRA) aufgeführt sind.

- a) Kann die Prüfeinrichtung durch die MoU die Richtlinien bedenkenlos zitieren?
- b) Ändern sich die Pflichten der Prüfeinrichtung deswegen?
- c) Kann es rechtliche Probleme geben?

(Stefanie Kollmann, Springborn Smithers Laboratories Europe)

A Ad a) Bedenkenlos können die Richtlinien nicht zitiert werden.

Ad b) Dies hängt davon ab, ob festgehalten wird, dass nach den entsprechenden Richtlinien gearbeitet wurde, oder ob lediglich darauf hingewiesen wird, dass diese Richtlinien kompatibel zu den OECD GLP Grundsätzen sind, wie folgender



GLP Guidelines

mit der US EPA vereinbarter Text zeigt:

“Conducted in accordance with OECD Principles of GLP, which is compatible with EPA GLP (40 CFR Part 160 and 40 CFR Part 792)”

Falls festgehalten wird, dass nach den entsprechenden Richtlinien gearbeitet wurde, ist sicherzustellen, dass alle zusätzlichen Vorschriften dieser Richtlinien berücksichtigt wurden.

Ad c) Ob rechtliche Probleme auftreten, hängt von den Rechtsvorschriften in den entsprechenden Ländern ab und kann nicht vorausgesagt werden.

Q2 Frequently Sponsors would like some reference to US/Japan OECD regulations. The interpretation in these countries can be quite different. Is it acceptable to state that the “GLP procedures are equivalent to those in [USA/Japan]” or something similar? Is there a recommended text we can use?

(Rose Brookes, MDS)

A Siehe Q1

GLP Behörden / GLP Monitoring Authorities

Q1 The GLP website www.glp.admin.ch is a very useful website. The section on “Questions and Answers”, which would be very helpful for Test Facilities, has been under revision for some time. Can you give any indication when this section will be completed?

We also note that, in the Links section, the SPAQA address has not been updated (still entered as Basel) and there may be other entries requiring update. Is the site regularly reviewed to keep it current? There is a contact email address on the website but this is “for comments” and not clearly visible. Perhaps if this was in a more prominent position and changed to read “for comments and recommended updates” users of the site would be encouraged to give notification of inaccuracies or provide additional useful links.

(Rose Brookes, MDS)

A A new concept of communication and presentation called CD-Bund was developed for the Swiss authorities (http://www.cdbund.admin.ch/fst_fachstelle.htm)

All websites should now have the same structure. The GLP internet pages were transferred to the FOPH-website. The responsibility for updating the GLP-pages is with the notification authority for chemicals (Anmeldestelle Chemikalien). Some subjects like “Q&A” will be soon available.

The address www.glp.admin.ch still exists and is redirected to the FOPH page. The information (news, statement of GLP-inspections, Internet-links, ...) is up-



GLP Behörden / GLP Monitoring Authorities

dated. From each page it's possible to send an e-mail to the notification authority for chemicals.

Continue to communicate your wishes! And do not hesitate to send your comments.

Q2 Hat die Umstrukturierung bei Swissmedic einen Einfluss auf die GLP Fachstelle?

(Iris Wüthrich, RCC)

A Nein, im Moment sind keine Veränderungen für die GLP Fachstelle der Swissmedic zu erwarten.

Die GLP Fachstelle ist operativ weiterhin dem Prozess Zulassung untergeordnet und administrativ der Abteilung ATC1 angegliedert. Weitere Anpassungen der Organisationsstrukturen bei Swissmedic könnten sich wahrscheinlich nur auf administrativer Ebene auf die GLP Fachstelle auswirken.

Q3 Wie sieht die Zukunft der GLP Fachstelle beim BAFU aus? Werden neue Inspektoren „nachgezogen“?

(Iris Wüthrich, RCC)

A Wie die Zukunft der GLP Fachstelle des BAFU aussehen soll, ist in Diskussion.

Q4 Im Jahre 1983 wurde in einem CRO ein „Mouse Micronucleus Assay“ gemäss der „OECD GLP 1981“ und der „Wegleitung der IKS betreffend der guten Laborpraxis vom 28.04.1980“ mit einer Agrochemikalie eines Sponsors aus Österreich durchgeführt.

Dazu verwendet wurden die Test Guidelines „OECD Guidelines for testing of chemicals, Draft No 423“ sowie „EEC Directive 79/831, Annex V, Method No. 431“.

Nach Ablauf der gesetzlichen Archivierungszeit wurden sämtliche Unterlagen inkl. Prüfplan, Rohdaten und Report an den Sponsor zurückgeschickt.

In der Zwischenzeit wurde das Produkt vom Sponsor an eine andere Firma verkauft.

Der neue Besitzer will nun die im Jahre 1983 durchgeführte Prüfung bei der EPA einreichen. Aus diesem Grunde verlangt er vom CRO, welches zwischenzeitlich den Namen geändert hat, ein von der Prüfleiterin unterschriebenes EPA GLP Compliance Statement gemäss der PR Notice 86-5, wohlwissend dass das CRO überhaupt keine Daten zur Studie mehr besitzt und somit keine Kontrolle hat, was in der Vergangenheit mit den Unterlagen geschehen ist.

a) Soll das das CRO dem neuen Besitzer ein GLP Compliance Statement datiert mit 2006 ohne vorhandene Prüfungsunterlagen ausstellen?



GLP Behörden / GLP Monitoring Authorities

- b) Wie soll sich das CRO verhalten, falls die Unterlagen noch beim CRO archiviert sind?
- c) An wen müsste sich der neue Besitzer wenden, falls es das CRO nicht mehr gibt?

(Iris Wüthrich, RCC)

A Da diese Fragen auf sehr komplexe Sachverhalte basieren, ist eine eindeutige Beantwortung nicht so einfach möglich.

Ein Zulassungsgesuch bei der US EPA muss sich auf die oben erwähnte PR Notice 86-5 stützen. Darin werden verschiedene Versionen eines "GLP Statements" aufgeführt, welche mindestens vom Gesuchsteller (im Falle, dass dieser überhaupt keine Unterlagen vom CRO mehr hat) oder vom Gesuchsteller, Sponsor und Studienleiter ausgefüllt resp. gezeichnet werden kann. Wichtig ist, dass diese GLP-Bescheinigung nichts mit dem "GLP-Compliance Statement" zu tun hat, welches als integraler Bestandteil eines Prüfberichtes mit Unterschrift des Prüflingleiters von den GLP-Grundsätzen verlangt wird. Dieses kann nach Abschluss der Prüfung in jedem Falle nur im Rahmen eines Nachtrages zum Prüfbericht gemäss GLP-Grundsätze Kap. 9.1 Abs. 4 ergänzt oder neu ausgestellt werden.

Des Weiteren sind die rechtlichen Hintergründe beim Weiterverkauf eines Produktes zu berücksichtigen. Die Schweizer GLP-Behörden sind der Meinung, dass im Rahmen eines solchen Verkaufes vertraglich festgelegt werden müsste, was mit den Prüfdaten passiert und wie diese weiterverwendet werden können. In keinem Fall liegt es in der Verantwortung der CRO, nicht mehr vorhandene Unterlagen auf irgendeine Weise wiederzubeschaffen. Als letztlich Hauptverantwortlicher gilt wohl der ursprüngliche Sponsor, d.h. der Besitzer der Studie.

Guidelines / Directives

Q1 Do you have any information you can share on the development of alternatives to animal testing for the testing of chemicals (active ingredient) already on the market but more testing is required due to different market, different formulation etc.?

(Rose Brookes, MDS)

A Development of alternative methods to animal testing is not directly a GLP concern. To support / promote the use of alternative methods for regulatory purpose the OECD developed a consensus document (number 14) on application of GLP principles to in vitro studies. The validation of alternative methods is the limitation factor to use such methods for notification purpose.

The actual legislation on chemicals gives the authorities the possibility to use the studies on vertebrae of a first declarant during the period of protection of the



Guidelines / Directives

data to avoid repetition of animal testing by a second declarant.

REACH (future EU legislation on industrial chemicals) promote the use of "non-testing" alternatives such as QSAR and read-across methods.

Q2 The introduction of the Clinical Trials Directive means that the bioanalysis of clinical samples is expected to be conducted to standards equivalent to GLP. Are you able to recommend a suitable compliance statement for such studies that are run in a GLP compliant facility?

(Rose Brookes, MDS)

A Die von der EU ausgestellte "Clinical Trials Directive" erwähnt in keiner Weise die GLP-Grundsätze.

Folgende klinischen Leitlinien der EU resp. der USA nehmen jedoch explizit Bezug auf die GLP-Grundsätze:

- CPMP Note for Guidance on Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (2001): ... The bioanalytical part of bioequivalence trials should be conducted according to the applicable principles of GLP. (p. 8)
- FDA Guidance for Industry – Population Pharmacokinetics (1999): ... A population PK study should be conducted according to current GCP and GLP standards. (p. 11)

Diese Aussagen sind grundsätzlich im Widerspruch zur GLPV und zu den OECD Principles on GLP, in welchen der Geltungsbereich eindeutig auf nicht-klinische Studien beschränkt wird.

Die oben erwähnten Leitlinien werden von den jeweiligen Behörden im Moment nicht konsequent umgesetzt. Es gibt jedoch auch in der Schweiz Prüfeinrichtungen, welche neben präklinischen auch klinische Proben unter GLP-Bedingungen analysieren.

Die Schweizer GLP-Überwachungsbehörden sehen im Moment keine Notwendigkeit, bei einer solchen Studie ein spezielles "GLP Compliance Statement" zu formulieren, solange die Studie auch wirklich zu 100 % unter GLP-Bedingungen durchgeführt wurde.

GLP Audits / Inspektionen

Q1 Die französischen und deutschen Behörden akzeptieren, dass Inspektionen von 'final draft reports' nicht in den Räumlichkeiten der Prüfeinrichtung stattfinden. Vertreten die Schweizer GLP-Überwachungsbehörden eine abweichende Position?



GLP Audits / Inspektionen

A Nein. – Der Entscheid, ob Rohdaten und Prüfberichtsentwürfe für Inspektionen die Prüfeinrichtung verlassen dürfen, liegt in der Verantwortung der Prüfeinrichtungsleitung.

Diese Praxis, welche auf Inspektionen der QSE beschränkt sein sollte, wird von den Behörden aber nicht empfohlen.



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

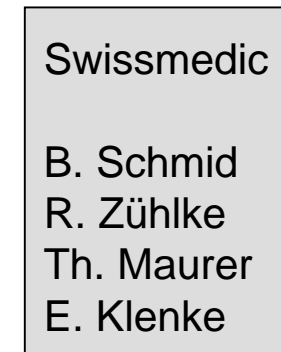
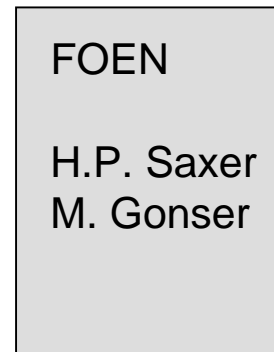
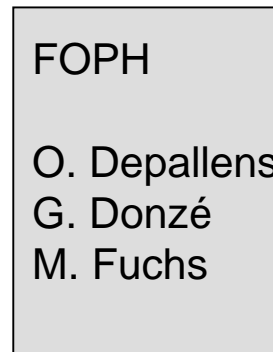
Swiss Confederation

Organisation of the Swiss GLP compliance monitoring authorities

Notification authority



Inspection authorities



Receives:

- applications, notifications

Emits:

-decisions, certificates

Coordination:

- GLP register

Inspections

Audits

Interpretation of GLP principles

Participation OECD / EU meetings